

*А.М. Василенко,
С.О. Шейко*

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У НИРКАХ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ХСН ТА ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра терапії та сімейної медицини ФПО ДДМА
(зав.-д.мед.н., проф. А.М.Василенко)*

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, нирки, анемія, швидкість клубочкової фільтрації, мікроальбумінурія*

Key words: *chronic heart failure, kidneys, anemia, rate of glomerular filtration, microalbuminuria*

Резюме. *Изучены изменения в почках 179 больных пожилого возраста с ХСН ишемического генеза II-IV ФК с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и 97 больных со сниженной ФВ ЛЖ и проявлениями анемического синдрома (АС) без хронических заболеваний почек в анамнезе. Группу сравнения составили больные с ХСН II-IV ФК с сохраненной ФВ ЛЖ без АС. Контрольную группу составили 30 пациентов того же возраста без признаков ХСН и анемии. Установлено, что у больных пожилого возраста с ХСН с АС нарушения функции почек развиваются раньше- уже при II-III ФК ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, по сравнению с больными того же возраста с ХСН без АС. В большей степени они выражены при ХСН III-IV ФК со сниженной ФВ ЛЖ. У пациентов пожилого возраста с ХСН и проявлениями АС снижение скорости клубочковой фильтрации, уменьшение концентрационной и экскреторной способности почек к выделению креатинина проявляются при ХСН II-IV ФК со сниженной ФВ ЛЖ и при ХСН III-IV ФК с сохраненной ФВ ЛЖ. Увеличение отношения альбумин/креатинин развивается при II-III ФК ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, по сравнению с больными с ХСН без АС. Наблюдается отрицательная корреляционная связь ($r=-0,61$; $p<0,05$) ухудшения функции почек и тяжести ХСН и положительная связь между ухудшением функционального состояния почек и ФВ ЛЖ ($r=+0,59$; $p<0,05$).*

Summary. *Changes in the kidneys in 179 patients of elderly age with chronic heart failure (CHF) of ischemic genesis of II-IV functional class (FC) with preserved ejection fraction of the left ventricle (EF LV) and in 97 patients with decreased EF LV and manifestations of anemic syndrome (AS) without chronic kidneys diseases in anamnesis were studied. A group of comparison was made up of patients with CHF II-IV FC with preserved EF LV without AS. A control group was made up of 30 patients of the same age with CHF and anemia signs. It was determined that in elderly patients with CHF with AS disturbances of kidneys function develop earlier, already in II-III FC of CHF with preserved EF LV, as compared to the patients of the same age with CHF without AS. In the greater extent they are expressed in CHF III-IV FC with decreased EF LV. Inpatients of elderly age with CHF and manifestations of AS decrease of the rate of glomerular filtration, decrease of concentrational and excretion ability of the kidneys to excretion of creatinin are manifested in CHF II-IV FC with decreased EF LV and in CHF III-IV FC with preserved EF LV. Increase of ratio albumin/creatinin develops in II-III FC of CHF with preserved EF LV, as compared to patients with CHF without AS. A negative correlative connection ($r=-0,61$; $p<0,05$) of worsening of kidneys function and CHF severity and positive connection between worsening of functional state of kidneys and EF LV ($r=+0,59$; $p<0,05$) is observed.*

Нирки є одним з органів-мішеней, що рано залучається в патологічний процес при хронічній

серцевій недостатності (ХСН). Зниження серцевого викиду призводить до гіперфузії ниркової

тканини. Зростаюча ішемія ендотеліоцитів перитубулярних капілярів та фіброblastів зумовлює розвиток їх фіброзу, зниження продукції ниркового еритропоєтину, а в подальшому призводить до часткової втрати гормонопродукуючої здатності. Протеїнурія сприяє втраті еритропоєтину, трансферину та іонізованого заліза. Розвивається анемічний синдром (АС), що сприяє прогресуванню ХСН [3]. Тяжка ХСН III-IV функціонального класу (ФК) за NYHA часто асоційована з анемією. J.A.Ezekowitz та співавтори спостерігали анемію у 17% з 12065 хворих з ХСН [7]. Анемія визначає високий ризик серцево-судинних ускладнень, сприяє порушенню скоротливої здатності міокарда.

Раннім і надійним маркером ураження нирок є зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та мікроальбумінурія (МАУ) [2,4,5,8]. Доведена взаємозумовленість патологічних процесів серцево-судинної системи і нирок. Клінічне прогнозування кінцевих результатів дає змогу розглядати кардіо-ренальні взаємовідносини у даного контингенту хворих як нескінченний ланцюг подій, що складають кардіо-ренальний анемічний синдром [2,3]. Зниження ШКФ нерідко спостерігається у хворих з ХСН, особливо у людей похилого віку [6]. Зв'язок альбумінурії зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань і смертністю показаний у популяційних дослідженнях Framingham studi і дослідженні MRFIT.

Порушення функції нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця вивчені досконало. У хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому порушення функції нирок вивчалось у поодиноких несистематизованих дослідженнях, тому не визначена їх роль в одночасному прогресуванні ХСН і хронічного захворювання нирок.

Мета дослідження: установити особливості змін функції нирок у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу та проявами АС у залежності від стадії ХСН та ФВ лівого шлуночка.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 179 хворих (128 жінок та 51 чоловік) з ХСН ішемічного генезу II-IV ФК за класифікацією NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) та 97 хворих (69 жінок та 28 чоловіків) із систолічною недостатністю та проявами АС (рівень гемоглобіну <120г/л). Середній вік хворих складав 67,1±5,91 року. Середня тривалість захворювання складала 7,11±3,91 року. Пацієнтів розподілили на 6 груп залежно від тяжкості ХСН та ФВ лівого шлуночка. Перша (1-ша) група 75

осіб II ФК ХСН, друга (2-га) група - 69 пацієнтів з III ФК ХСН, третя (3-я) група - 35 хворих з IV ФК ХСН зі збереженою ФВ ЛШ; четверта (4-та) група - 29 осіб II ФК ХСН, п'ята (5-та) група - 35 пацієнтів III ФК ХСН; шоста (6-та) група - 33 хворих з IV ФК ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. У хворих було діагностовано ІХС: стабільна стенокардія напруження I-III ФК (за Канадською класифікацією). У 55,1% хворих діагностовано гіпертонічну хворобу: у 70,1% хворих II стадії, у 29,9% хворих - III стадії. Групу порівняння склали 34 хворих похилого віку (10 чоловіків та 24 жінки) з ХСН ішемічного генезу II-IV ФК за класифікацією NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) без АС. У групі порівняння хворих також розподілили залежно від тяжкості ХСН - група 1' - 11 хворих з II ФК ХСН, група 2' - 12 пацієнтів з III ФК ХСН; група 3' - 11 осіб з IV ФК ХСН. Контрольну групу склали 30 пацієнтів (9 чоловіків та 21 жінка) того ж віку без ознак ХСН, анемії та бронхо-легеневої патології. Хворі основної групи, групи порівняння та контрольної групи були співставні за віком, статтю, тривалістю захворювання та індексом маси тіла.

Критеріями виключення з дослідження були: анемія, попередня до ХСН, гострий коронарний синдром, хронічні обструктивні захворювання легень, онкологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту. В дослідження не включали хворих із первинними захворюваннями нирок: гострим та хронічним пієлонефритом, гломерулонефритом, сечокам'яною хворобою нирок та цукровим діабетом.

Пацієнтам з ХСН проводили ультразвукове дослідження нирок. При необхідності застосовували довенну урографію та комп'ютерну томографію. Всім пацієнтам проведено традиційне клініко-лабораторне обстеження. Діагностика анемії включала визначення концентрації гемоглобіну сироватки крові, середнього об'єму еритроцитів (MCV), середнього вмісту Hb в еритроциті (MCH), вміст ретикулоцитів.

Функціональний стан нирок оцінювали, визначаючи рівень креатиніну в сироватці крові, концентрацію креатиніну сечі, екскрецію креатиніну, діурез за 12 годин, швидкість клубочкової фільтрації, мікроальбумінурію, аналізуючи відношення альбумін/креатинін (Ал/Кр) у сечі. Значення відношення Ал/Кр >17 мг/г для чоловіків та >25 мг/г для жінок вважали патологічними. Для визначення показника Ал/Кр використовували нефіксований до часу зразок сечі.

Концентрацію креатиніну визначали уніфікованим методом із застосуванням кольорової реакції Jaffe (метод Popper). За маркер ураження

нирок вважали збільшення концентрації креатиніну крові >124 мкмоль/л у жінок і >133 мкмоль/л у чоловіків та збільшення концентрації креатиніну сечі $>17,6$ ммоль/л.

Дослідження функціонального стану нирок виконували в умовах клініки МЕДІКОМ КРИВБАС та комунального закладу «міської лікарні №2». Рівень альбуміну в сечі визначали методом імуноферментного аналізу.

Враховуючи те, що тільки у 73% обстежених хворих були підвищені значення креатиніну крові, що не дало змогу коректно оцінити стан функції нирок, користувались більш точним показником - швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ).

ШКФ визначали за формулою MDRD (Modification Diet in Renal Disease):

$$\text{ШКФ} = 186 \times (\text{креатинін сироватки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{вік, роки})^{-0,203}$$

Для жінок результат множили на 0,742.

За нормальні значення ШКФ для чоловіків вважали показники в межах 97-137 мл/хв./1,73 м², для жінок – 90-128 мл/хв./1,73 м².

Верифікацію функціонального класу (ФК) проводили за клінічними критеріями NYHA (1964) на основі скарг, даних об'єктивного огляду і результатів тесту з шестихвилинною ходою. Всім хворим виконано ехокардіографічне обстеження з доплерографією на апараті «PHILIPS HDI-1500». Вивчали структурно-функціональний стан серця. Розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ) і індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ). Наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) діагностували при ІММЛШ >134 г/м² у чоловіків та >110 г/м² у жінок.

Систолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за фракцією викиду (ФВ ЛШ), а діастолічну функцію ЛШ - за відношенням максимальної швидкості раннього піку Е і систоли передсердя А, часом уповільнення швидкості раннього діастолічного наповнення (DT), а також часом ізвольоетричного розслаблення ЛШ (IVRT).

Аналіз отриманих даних проводили згідно із загальноприйнятими методами параметричної і непараметричної статистики. Наявність зв'язку між порівнювальними параметрами оцінювали з допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана. Статистичну обробку матеріалу виконували із застосуванням пакету програм прикладного статистичного аналізу (Statistica for Windows v.6.1).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зміни показників наведено в таблиці 1.

У хворих 1-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою була зниженою на 25,0% ($p < 0,05$), екскреція креатиніну сечі – на 43,0% ($p < 0,001$), концентрація креатиніну сечі і діурез мали тенденцію до зниження. Порівняно з групою порівняння, показники екскреторної функції нирок також мали тенденцію до зниження. Проте відношення Ал/Кр достовірно було підвищеним порівняно як з контрольною (на 29,2%; $p < 0,05$), так і з групою порівняння (на 16,9%; $p < 0,05$).

У пацієнтів 2-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою статистично зменшилася на 32,8% ($p < 0,05$); діурез порівняно з контролем достовірно зменшився на 36,8% ($p < 0,05$), концентрація креатиніну в сечі достовірно зменшилася на 47,3% ($p < 0,05$); екскреція креатиніну з сечею зменшилася на 55,3% ($p < 0,05$). Порівняно з групою порівняння ШКФ, діурез, концентрація креатиніну в сечі та екскреція його з сечею зменшились достовірно відповідно на 24,4%, на 31,5%, на 34,5%, на 20,6% ($p < 0,05$). Реєструвалось достовірне зростання відношення Ал/Кр (на 45,6%, $p < 0,05$) порівняно як з контрольною, так і з групою порівняння (на 30,3%; $p < 0,05$).

У пацієнтів 3-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою статистично зменшилася на 35,7% ($p < 0,05$); діурез порівняно з контролем достовірно зменшився на 45,4% ($p < 0,05$); концентрація креатиніну в сечі вірогідно зменшилася на 56,0% ($p < 0,05$); екскреція креатиніну з сечею зменшилася на 64,1% ($p < 0,05$). Порівняно з групою порівняння ШКФ, діурез, концентрація креатиніну в сечі та екскреція його з сечею зменшились достовірно відповідно на 25,6%, на 36,9%, на 42,1%, на 33,8%. Реєструвалось достовірне зростання відношення Ал/Кр (на 44,6%; $p < 0,05$) порівняно як з контрольною, так і з групою порівняння (на 33,0% $p < 0,05$).

У пацієнтів 4-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою статистично зменшилася на 28,4% ($p < 0,05$); діурез порівняно з контролем достовірно зменшився на 37,1% ($p < 0,05$); концентрація креатиніну в сечі вірогідно зменшилася на 34,1% ($p < 0,05$); екскреція креатиніну з сечею зменшилася на 49,3% ($p < 0,05$). Порівняно з групою порівняння ШКФ, діурез, концентрація креатиніну в сечі та екскреція його з сечею зменшились достовірно відповідно на 24,2%, на 36,3%, на 31,8%, на 23,1% ($p < 0,05$). Реєструвалось достовірне зростання відношення Ал/Кр (на 26,9%; $p < 0,05$) порівняно як з контрольною, так і з групою порівняння (на 19,2%; $p < 0,05$).

У хворих 5-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою статистично зменшилася на

36,9%; $p < 0,05$; діурез порівняно з контролем достовірно зменшився на 43,8%; $p < 0,05$, концентрація креатиніну в сечі вірогідно зменшилася на 47,4%; $p < 0,05$; екскреція креатиніну з сечею зменшилася на 57,3%; $p < 0,05$. Порівняно з групою порівняння ШКФ, діурез, концентрація креатиніну в сечі та екскреція його з сечею змен-

шилися достовірно відповідно на 29,0%, на 39,1%, на 34,7%, на 24,1% ($p_2' < 0,05$). Реєструвалось достовірне зростання відношення Ал/Кр (на 37,4%; $p < 0,05$;) порівняно як з контрольною, так і з групою порівняння (на 30,0%; $p_2' < 0,05$).

Функціональний стан нирок у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу з проявами АС (M±SD)

Показники	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=34)			Основна група (n=276)					
		II ФК група1' n=11	III ФК група2' n=12	IV ФК група3' n=11	хворі зі збереженою фракцією викиду (ФВ>45%) (n=179)			хворі з систолічною недостатністю (ФВ<45%) (n=97)		
					II ФК 1-ша група n=75	III ФК 2-га група n=69	IV ФК 3-тя група n=35	II ФК 4-та група n=29	III ФК 5-та група n=35	IV ФК 6-та група n=33
ШКФ (мл/хв.) /1,73м2	103,1±50,22	97,3±17,82	91,7±15,98	89,1±14,52	77,3±47,52 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	69,3±54,31 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	66,3±39,63 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$	73,8±31,83 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	65,1±31,86 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	62,3±44,41 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$
Ал/Кр (мг/г)	17,1±8,20	18,9±4,29	19,1±4,42	20,7±4,95	23,1±10,32 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	24,9±17,43 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	30,9±12,98 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$	23,4±9,01 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	27,3±11,21 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	32,1±18,81 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$
Концентрація креатиніну (ммоль/л)	18,97±10,26	18,34±6,93	15,27±6,46	14,43±6,93	15,17±8,49 $p < 0,05$	9,99±6,50 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	8,35±5,48 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$	12,5±6,69 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	9,97±5,75 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	7,34±4,96 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$
Екскреція креатиніну (мкмоль/12 год)	235,1±123,12	154,8±39,93	132,4±38,42	127,6±63,03	134,11±86,86 $p < 0,05$	105,13±58,93 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	84,5±35,99 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$	119,1±51,44 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	100,5±52,51 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	71,5±53,01 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$
Діурез (мл/12 год на кг)	13,24±7,02	13,07±3,96	12,23±4,42	11,45±5,28	10,38±6,93 $p < 0,05$	8,37±5,96 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	7,23±4,65 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$	8,33±5,68 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	7,44±5,83 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	7,11±4,60 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$

Примітки: 1. p-ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю ($p < 0,05$); $p_1' < 0,05$ ступінь вірогідності різниць показників відносно II ФК групи порівняння; $p_2' < 0,05$ ступінь вірогідності різниць показників відносно III ФК групи порівняння; $p_3' < 0,05$ ступінь вірогідності різниць показників відносно IV ФК групи порівняння; n-кількість спостережень

У хворих 6-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою статистично зменшилася на 39,6% ($p < 0,05$); діурез порівняно з контролем достовірно ($p < 0,05$) зменшився на 46,3% ($p < 0,05$); концентрація креатиніну в сечі вірогідно зменшилася на 61,3% ($p < 0,05$); екскреція креатиніну з сечею зменшилася на 69,6%; ($p < 0,05$). Порівняно з групою порівняння ШКФ, діурез, концентрація креатиніну в сечі та екскреція його з сечею зменшилися достовірно відповідно на 30,0%, на 37,9%, на 49,1%, на 44,0% ($p_3' < 0,05$). Реєструвалось достовірне зростання відношення Ал/Кр (на 46,7%; $p < 0,05$) порівняно як з контрольною, так і з групою порівняння (на 35,5; $p_3' < 0,05$ %).

У групі порівняння при III- IVФК ХСН відбувається лише тенденція до зниження показників, що характеризують функціональні зміни в нирках.

Зниження ШКФ у хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому пояснюється зменшенням ниркового кровообігу у зв'язку зі зниженням серцевого викиду, виникає стан ішемії, внаслідок чого порушуються метаболічні процеси у нирках. Це, та анемія у свою чергу, призводить до гіпоксії та порушень енергетичного забезпечення нирок. Зростання мікроальбумінурії пов'язане з порушенням мембран клубочків.

Порушення функції нирок розвиваються значно раніше у хворих похилого віку з ХСН та анемічним синдромом, порівняно з хворими без анемії - вже при II-III ФК ХСН у хворих зі збереженою ФК ЛШ. Найбільше вони виражені у хворих III-IV ФК ХСН зі зниженою фракцією викиду. Зниження відношення Ал/Кр відбувається вже при II ФК ХСН у хворих зі збереженою ФВ ЛШ з ХСН з проявами анемічного синдрому.

Таким чином, простежується чітка залежність змін у нирках від тяжкості ХСН ($r=-0,61$; $p<0,05$) і фракції викиду лівого шлуночка ($r=+0,59$; $p<0,05$).

ВИСНОВКИ

1. У хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому порушення функції нирок розвиваються раніше - вже при II-III ФК ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, порівняно з хворими похилого віку з ХСН без анемії. В більшій мірі вони виражені у хворих з ХСН III-IV ФК зі зниженою ФВ лівого шлуночка.

2. У пацієнтів похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому зниження швидкості клубочкової фільтрації, зменшення здатності нирок до концентрації та екскреції креатиніну проявляються при ХСН II-IV ФК зі зниженою ФВ лівого шлуночка та при ХСН III-IV ФК зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

3. Зростання відношення альбумін/ креатинін розвивається вже при II-III ФК ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, порівняно з хворими похилого віку з ХСН без анемії.

4. Ступінь порушень функції нирок має чітку залежність від рівня функціонального класу ХСН та фракції викиду лівого шлуночка. Спостерігається негативний кореляційний зв'язок між погіршенням функціонального стану нирок і тяжкістю ХСН ($r=-0,61$; $p<0,05$) і позитивний кореляційний зв'язок між погіршенням функціонального стану нирок і фракцією викиду лівого шлуночка ($r=+0,59$; $p<0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрушко І.І., Серкова В.К., Пентюк О.О. Мікропротеїнурія як маркер розвитку та прогресування гіпертонічної хвороби // Матеріали регіональної наук.-практ. конф. "Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування". - Івано-Франківськ, 2003. - С.43.

2. Коваленко В.Н., Свищенко Е.П. Артеріальна гіпертензія у особих категорій больных. - К.: МОРИОН, 2009.-376с.

3. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалова Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевтический архив.-2004.-№6.- С.39-46.

4. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации-общепопуляционный маркер неблагопри-

ятного прогноза // Терапевтический архив.-2007.-№6.- С.5-10.

5. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни / А.В. Смирнов, В.М.Седов, Лхаахуу Од Эрдэнэ [и др.] // Нефрология.-2006.-Т.10,№4.-С.7-17.

6. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart Failure / I. Anand, J. McMurray, J. Whitmore [et al] // Circulation.-2005.-Vol. 107.-P.226-222.

7. Ezekowitz J.A. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure / F.A. McAllister, P.W. Armstrong // Circulation. - 2003. - Vol.107.-P.223-225.

8. Volpe M., Cosentino F., Ruilope L.M. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? // J. Hypertens.- 2003.-N 21.-P. 1213-1220.

